

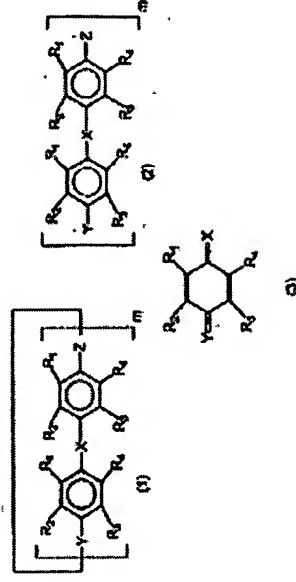
Forming antithrombogenic coating on medicinal articles, e.g. prostheses

Patent number: DE19604173
Publication date: 1997-08-07
Inventor: HOECKER HARTWIG PROF DR (DE); LORENZ GUENTER DR (DE); KLEE DORIS DR (DE); LAHANN JOERG DIPL CHEM (DE)
Applicant: HOECKER HARTWIG PROF DR (DE)
Classification:
 - international: A61L33/00; C03C17/32; B05D7/02; C04B41/83; C23C14/12; C08F2/00
 - european: A61L33/00H2F; C03C17/32; C03C17/34B; C04B41/48; C23C14/12
Application number: DE19961004173 19960206
Priority number(s): DE19961004173 19960206

Abstract of DE19604173

Production of antithrombogenic surfaces on medicinal articles for extracorporeal and/or intracorporeal use comprises providing the articles with a functionalised polymer layer and then with an immobilised biological coating.

The polymer layer is prepared by forming monomers in the gas phase from bis-phenyl or cyclohexadiene derivative starting materials of formula (I)-(III) at elevated temperature and reduced pressure, then polymerising at reduced temperature by cooling. The monomer-forming temperature and pressure are 500-1000 deg C and <500 Pa, depending on the starting materials. R¹-R⁴ = H, halo, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, organic residue or radical, CO (OMA), metallised group, OH, NH₂, COOH, ester, ether or acid halide group, NCO, sulphur-containing group (e.g. sulphonic acid, thioether or sulphate ester group), nitrogen-



AB

containing group (e.g. CN, amido, NO₂ or nitrosamine), phosphorus-containing group (e.g. phosphate ester or phosphonate group) or silicon-containing group (e.g. silyl or silyloxy); M = aliphatic or aromatic group; A = e.g. (sic) H, OH, NH₂ or COOH; X, Y = hydrocarbyl (e.g. methylene, isopropylidene or ethylene) or functionalised hydrocarbyl; m = number of repeating units; Z is not defined.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 196 04 173 A 1

⑳ Aktenzeichen: 196 04 173.2
㉑ Anmeldetag: 8. 2. 98
㉒ Offenlegungstag: 7. 8. 97

㉓ Int. Cl.⁸:
A 61 L 33/00
// C03C 17/32, B05D
7/02, C04B 41/83,
C23C 14/12, C08F
2/00

DE 196 04 173 A 1

㉔ Anmelder:
Höcker, Hartwig, Prof. Dr., 52076 Aachen, DE

㉕ Erfinder:
Höcker, Hartwig, Prof. Dr., 52078 Aachen, DE;
Lahann, Jörg, Dipl.-Chem., 52070 Aachen, DE; Klee,
Doris, Dr., 52074 Aachen, DE; Lorenz, Günter, Dr.,
45772 Marl, DE

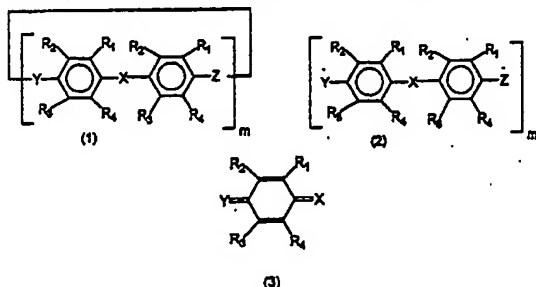
㉖ Entgegenhaltungen:
DE 42 16 878 A1
US 38 25 745
EP 06 79 373 A2
EP 05 19 087 A1

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉗ Verfahren zur Erzeugung antithrombogener Oberflächen auf extrakorporal und/oder intrakorporal zu verwendenden medizinischen Gegenständen

㉘ Bei einem Verfahren zur Erzeugung antithrombogener Oberflächen auf extrakorporal und/oder intrakorporal zu verwendenden medizinischen Gegenständen, wobei die Gegenstände zunächst mit einer funktionalisierten Polymerschicht und anschließend mit einer weiteren immobilisierenden biologischen Beschichtung versehen werden, wird vorgeschlagen, zur Herstellung der Polymerschicht aus Ausgangsverbindungen der allgemeinen Strukturen (1), (2) oder (3) bei erhöhten Temperaturen > 500°C und reduzierten Drücken < 500 Pa im wesentlichen Monomere in der Gasphase zu erzeugen und diese anschließend durch Abkühlung bei erniedrigter Temperatur zu polymerisieren, mit

allgemeinen Struktur CO(O-M-A) (mit M: aliphatische oder aromatische Gruppen und A: z. B. Wasserstoff, Hydroxyl-, Amino-, Carboxylgruppen), metallierte Gruppen, Hydroxylgruppen, Aminogruppen, Carboxylgruppen, Estergruppen, Ethergruppen, Säurehalogenidgruppen, Isocyanatgruppen, schwefelhaltige Gruppen (z. B. Sulfonsäure-, Thioether-, Schwefelsäurerestgruppen), stickstoffhaltige Gruppen (z. B. Nitril-, Amid-, Nitro-, Nitrosamingruppen), phosphorhaltige Gruppen (z. B. Phosphorsäureester-, Phosphonatgruppen), siliziumhaltige Gruppen (z. B. Silyl-, Silyloxygruppen) X, Y: Kohlenwasserstoffreste: z. B. Methyl-, Isopropyl-, Ethylengruppen, ...



R_n: Wasserstoffatome, Halogenatome, Alkylgruppen bzw. substituierte Alkylgruppen, Arylgruppen bzw. substituierte Arylgruppen, organische Reste oder Radikale, Gruppen der

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

DE 196 04 173 A 1

Beschreibung

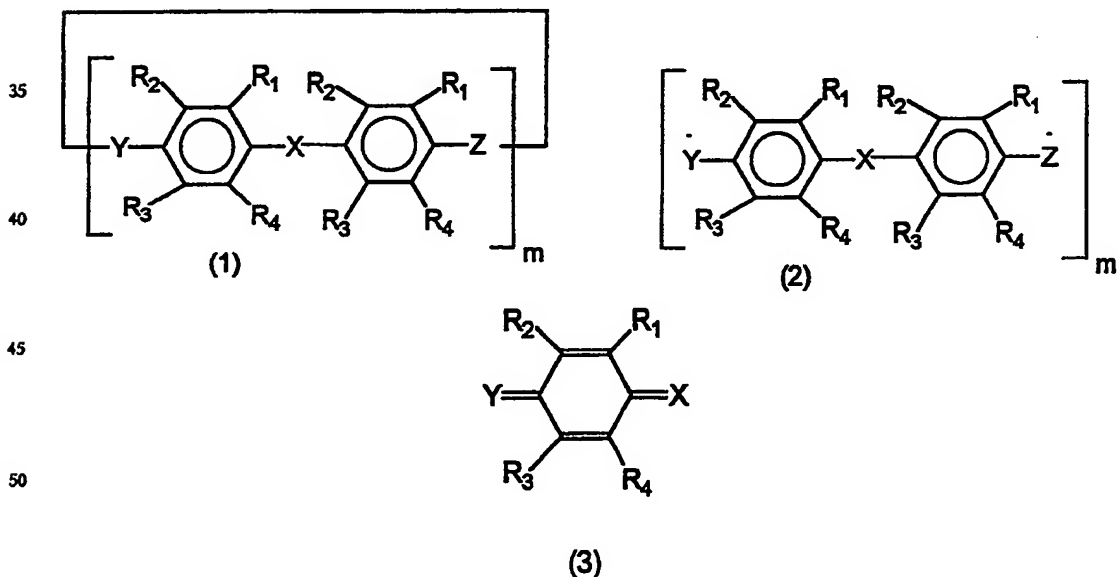
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Erzeugung antithrombogener Oberflächen auf extrakorporal und/oder intrakorporal zu verwendenden medizinischen Gegenständen, wobei die Gegenstände zunächst mit einer funktionalisierten Polymerschicht und anschließend mit einer weiteren immobilisierenden biologischen Beschichtung, d. h. mit einer Schicht immobilisierter Biomoleküle, versehen werden.

Die Verwendung von Polymeren als Biomaterialien für medizinische Anwendungen ist bekannt. Wenn diese Materialien in direkten Kontakt mit Blut kommen, z. B. als Stents, Gefäßprothesen, Katheter, Dialysemembranen, künstliche Herzklappen oder Herzen oder als chirurgisches Nahtmaterial, tritt das Problem der Thrombusbildung auf. Es ist auch bekannt, daß durch die Immobilisierung von biologisch aktiven Substanzen (Biomoleküle) auf der Oberfläche die Hämostabilität verbessert werden kann. So wird in der EP 0519087 A1 vorgeschlagen, durch Plasmapolymersation eine Zwischenschicht zu erzeugen, auf der sich die Immobilisierung biologisch aktiver Substanzen durchführen läßt. Die Plasmapolymersation ist jedoch nur bedingt zum Aufbringen einer Zwischenschicht im Hinblick auf eine nachfolgende biologische Beschichtung geeignet.

Die Reaktionen, die im Plasma ablaufen, sind sehr komplex und daher weder vollständig verstanden noch vorhersehbar. Neben der erwünschten Beschichtung mit dem Polymer kommt es zur Oxidation der Oberfläche und zur Vernetzung oder zum Abbau von Polymerketten. Das führt zu einer topologischen und chemischen Inhomogenität der Oberfläche. Weiterhin kommt es zu einer Zerstörung, Umbildung und unvorhersehbaren Neubildung von funktionellen Gruppen. Insgesamt kann dies unter anderem dazu führen, daß funktionelle Gruppen nur in begrenztem Umfang gebildet werden und damit für eine kovalente Immobilisierung von bioaktiven Substanzen zu wenig funktionelle Gruppen vorliegen können. Weiterhin kann die Plasmapolymersation von einer Inkorporation von Monomeren begleitet sein, die häufig toxische Wirkung besitzen, was beim Einsatz derart erzeugter Polymere im biologischen System als gravierender Nachteil zu werten ist.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren der eingangs genannten Art derart weiter zu entwickeln, daß es den gezielten Aufbau einer funktionalisierten Polymerschicht gestattet, die wohl definiert ist im Hinblick auf Anzahl, Verteilung und Art der funktionellen Gruppen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß bei einem Verfahren der eingangs genannten Art dadurch gelöst, daß zur Herstellung der Polymerschicht aus den Ausgangsverbindungen der allgemeinen Strukturen (1), (2) und (3) bei erhöhten Temperaturen und reduzierten Drücken im wesentlichen Monomere in der Gasphase erzeugt werden und diese anschließend durch Abkühlung spontan polymerisiert werden, mit:



R_n : Wasserstoffatome, Halogenatome, Alkylgruppen bzw. substituierte Alkylgruppen, Arylgruppen bzw. substituierte Arylgruppen, organische Reste oder Radikale, Gruppen der allgemeinen Struktur $\text{CO}(\text{O-M-A})$ (mit M: aliphatische oder aromatische Gruppen und A: z. B. Wasserstoff, Hydroxyl-, Amino-, Carboxylgruppen), metallisierte Gruppen, Hydroxylgruppen, Aminogruppen, Carboxylgruppen, Estergruppen, Ethergruppen, Säurehalogenidgruppen, Isocyanatgruppen, schwefelhaltige Gruppen (z. B. Sulfonsäure-, Thioether-, Schwefelsäuregruppen), stickstoffhaltige Gruppen (z. B. Nitril-, Amid-, Nitro-, Nitrosamingruppen), phosphorhaltige Gruppen (z. B. Phosphorsäureester-, Phosphonatgruppen), siliziumhaltige Gruppen (z. B. Silyl-, Silyloxygruppen)

X, Y: Kohlenwasserstoffreste: z. B.: Methylen-, Isopropyliden-, Ethylengruppen, funktionalisierte Kohlenwasserstoffreste

m: Zahl der Wiederholungseinheiten.

Je nach den verwendeten Ausgangsverbindungen liegen die zur Herstellung der Monomere benötigten Temperaturen bzw. Drücke zwischen 500 und 1000°C und kleiner 500 Pa.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren zur Beschichtung von Gegenständen mit funktionalisierten Polyme-

ren läßt sich im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren eine erhöhte Konzentration an funktionellen Gruppen in genau definiertem und einstellbarem Verhältnis auf der Oberfläche darstellen, die zu einer Immobilisierung von bioaktiven Substanzen genutzt werden können. Da bei dem schonenden Beschichtungsverfahren Nebenreaktionen nur in untergeordnetem Maße stattfinden, gelingt es, eine homogene und wohl definierte Polymeroberfläche zu erzeugen. Desweiteren ermöglicht das erfindungsgemäße Verfahren in einfacher Weise durch Wahl geeigneter Monomere die gezielte Darstellung verschiedener funktioneller Gruppen nebeneinander. Dies erweist sich vor allem im Hinblick auf eine gleichzeitige Immobilisierung verschiedener bioaktiver Substanzen als vorteilhaft, da die unterschiedlichen funktionelle Gruppen selektiv zur Immobilisierung aktiviert werden können. Desweiteren ist das vorgeschlagene Verfahren dazu geeignet, bei zu beschichtenden Gegenständen, die aus verschiedenen Materialien bestehen, eine homogene Oberfläche zu schaffen.

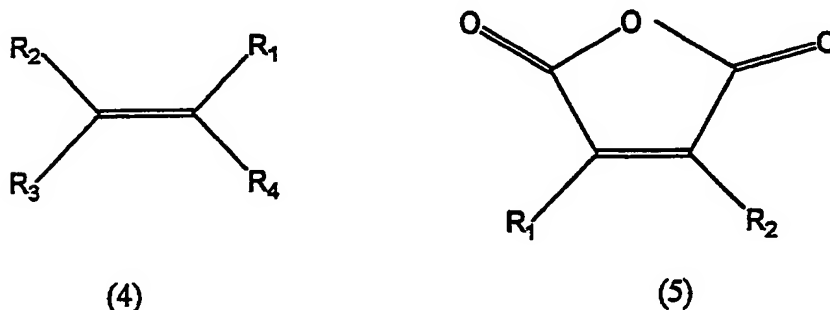
Es hat sich gezeigt, daß sich aus Dimere der allgemeinen Strukturen (1) oder (2) mit $m = 1$, die bei Temperaturen zwischen 600 und 900°C und Drücken kleiner 150 Pa zu Monomeren gespalten werden und anschließend bei Temperaturen kleiner 120°C polymerisiert werden, eine besonders wirksame funktionalisierte Polymeroberfläche erzeugt werden kann. An diese derart erzeugte Oberfläche lassen sich nunmehr direkt oder durch weitere Aktivierung bioaktive Substanzen, wie z. B. Heparin, Heparansulfat, Cumarinderivate, Hirudin, Hirulog, Wachstumsfaktoren, nichtpeptidische Thrombininhibitoren, Fibronectin, Kollagene, Albumin, Urokinase, Prourokinase, Plasmin, Prostagladine, Streptokinase oder zellproliferationsverändernde Substanzen, anbinden. Die Beschichtung ist erfindungsgemäß auf Gegenstände unterschiedlicher Beschaffenheit anwendbar, wie z. B. Metall, Polymer, Keramik, Glas.

Außerdem besteht die Möglichkeit zur weiteren immobilisierenden biologischen Beschichtung der derart funktionalisierten Polymerschicht Spacersysteme, wie z. B. Diisocyanate, Dicarbonsäurechloride, EDC oder DDC zu verwenden. Unter einem Spacersystem ist dabei ein Molekül zu verstehen, das zu einer chemischen Verknüpfung zwischen der Polymeroberfläche und der bioaktiven Substanz geeignet ist. Die Anbindung der Spacer erfolgt über funktionelle Gruppen, z. B. Hydroxy-, Amino- oder Carboxylgruppen der Polymeroberfläche bzw. der bioaktiven Substanz.

Desweiteren kann die Funktionalisierung der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erzeugten Polymeroberfläche durch anschließende Plasmaätzung mit Gasplasmen, wie z. B. Sauerstoff-, Wasser-, Ammoniak-, Argon-, Schwefeldioxid-, Stickstoffplasma oder Mischungen davon, ergänzt bzw. weiter optimiert werden.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß bei der Verwendung von Schwefeldioxidplasma auch ohne Immobilisierung von bioaktiven Substanzen eine beträchtliche Verbesserung der Hämostase im Vergleich zu den unbeschichteten Gegenständen erfolgt. Diese Verfahrensweise ist daher gerade im Hinblick auf die Beschichtung von extrakorporalen und/oder intrakorporalen Gegenständen, die nur für einen Kurzzeitkontakt mit Blut vorgesehen sind, von besonderem Interesse.

Nach einem weiteren Merkmal der Erfindung wird vorgeschlagen, zur Erzeugung der funktionalisierten Polymerschicht Monomere der Struktur (4) und/oder (5) mit den Monomeren aus den Ausgangsverbindungen der Strukturen (1) und/oder (2) co-zupolymerisieren. Auch derartige Co-Polymere erweisen sich zur Immobilisierung von bioaktiven Substanzen geeignet. Sie liefern weiterhin die Möglichkeit, Topologie, Konsistenz und mechanische Eigenschaften der Oberfläche in einem breiten Rahmen zu variieren und den jeweiligen Anforderungen anzupassen.



R_n : Wasserstoffatome, Halogenatome, Alkylgruppen bzw. substituierte Alkylgruppen, Arylgruppen bzw. substituierte Arylgruppen, organische Reste oder Radikale, Gruppen der allgemeinen Struktur $CO(O-M-A)$ (mit M: aliphatische oder aromatische Gruppen und A: z. B. Wasserstoff, Hydroxyl-, Amino-, Carboxylgruppen), metallisierte Gruppen, Hydroxylgruppen, Aminogruppen, Carbonsäuregruppen, Säurehalogenidgruppen, Estergruppen, Ethergruppen, Isocyanatgruppen, schwefelhaltige Gruppen (z. B. Sulfonsäure-, Thioether-, Schwefelsäuregruppen), stickstoffhaltige Gruppen (z. B. Nitril-, Amid-, Nitro-, Nitrosamingruppen), phosphorhaltige Gruppen (z. B. Phosphorsäureester-, Phosphonatgruppen), siliziumhaltige Gruppen (z. B. Silyl-, Silyloxygruppen).

Nach einem weiteren Merkmal der Erfindung kann es sich zudem als vorteilhaft erweisen, durch Plasmabehandlung mit Gasplasmen, wie z. B. Kohlenwasserstoff-, Schwefeldioxid-, Sauerstoff-, Wasser-, Ammoniak-, Argon-, Stickstoffplasma oder Mischungen davon, eine Voraktivierung der Oberfläche der zu behandelnden medizinischen Gegenstände durchzuführen. Auf diese Weise läßt sich die Haftung der funktionalisierten Polymerschicht auf dem zu behandelnden Gegenstand verbessern.

Zur weiteren Erläuterung der Erfindung dienen die nachfolgenden Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1

Zur Beschichtung einer Edelstahlplatte wird das Dimere [2,2]-Diamino-paracyclophan bei 700°C und 30 Pa gespalten und anschließend durch Abkühlung auf etwa 120°C auf der Edelstahlplatte abgeschieden. Die nachfolgende immobilisierende biologische Beschichtung der Oberfläche erfolgt mit Heparin, das unter Verwendung von Hexamethyldiisocyanat als Spacer an die Oberfläche gebunden wird. Die beschichtete Metallplatte wird dazu in eine etherische Hexamethyldiisocyanat-Lösung 12 h bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend mit Ether extrahiert. Dann wird die Probe für 24 h mit einer Heparin-Lösung bei 4°C versetzt.

Beispiel 2

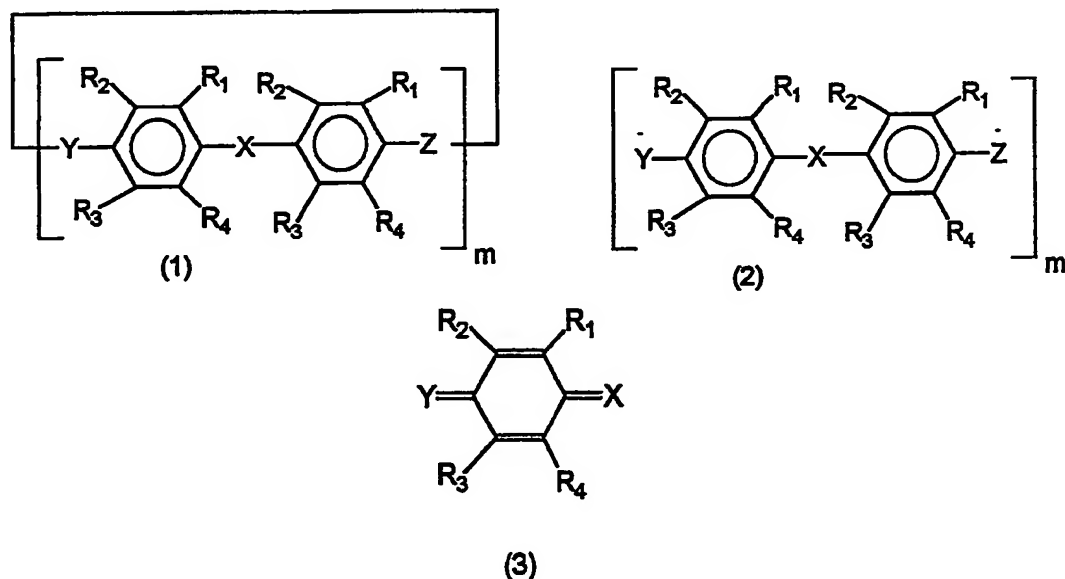
Zur Beschichtung einer Edelstahlplatte wird das Dimere [2,2]-Diamino-paracyclophan bei 700°C und 30 Pa gespalten und anschließend durch Abkühlung auf etwa 120°C auf der Edelstahlplatte abgeschieden. Die nachfolgende immobilisierende biologische Beschichtung der Oberfläche erfolgt mit Fibronectin, das unter Verwendung von Hexamethyldiisocyanat als Spacer an die Oberfläche gebunden wird. Die Bedingungen der Koppelung entsprechen denen in Beispiel 1.

Beispiel 3

Zur Beschichtung einer Edelstahlplatte wird das Dimere [2,2]-Dichlor-para-cyclophan bei 680°C und 30 Pa gespalten und anschließend durch Abkühlung auf etwa 90°C auf der Edelstahlplatte abgeschieden. Die so erzeugte Oberfläche wird durch anschließende Schwefeldioxidplasmabehandlung 10 s, 30 s, 180 s und 360 s modifiziert. Die Bewertung der so erhaltenen Oberflächen erfolgt durch Untersuchung der in vitro-Hämostasekompatibilität im Citratplasma durch Bestimmung der aktivierten Antithrombinzeit (aPTT) und der partiellen Antithrombinzeit (PTT) sowie durch ELISA-Studien (Enzyme Linked Immunoabsorbant Assay) der Fibrinogenadsorption aus wäßriger Lösung und wird im folgenden dargestellt.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Erzeugung antithrombogener Oberflächen auf extrakorporal und/ oder intrakorporal zu verwendenden medizinischen Gegenständen, wobei die Gegenstände zunächst mit einer funktionalisierten Polymerschicht und anschließend mit einer weiteren immobilisierenden biologischen Beschichtung versehen werden, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung der Polymerschicht aus den Ausgangsverbindungen der allgemeinen Strukturen (1), (2) und/oder (3) bei erhöhten Temperaturen und reduzierten Drücken im wesentlichen Monomere in der Gasphase erzeugt und diese anschließend durch Abkühlung bei reduzierter Temperatur polymerisiert werden, mit:



R_n: Wasserstoffatome, Halogenatome, Alkylgruppen bzw. substituierte Alkylgruppen, Arylgruppen bzw. substituierte Arylgruppen, organische Reste oder Radikale, Gruppen der allgemeinen Struktur CO(O-M-A) (mit M: aliphatische oder aromatische Gruppen und A: z. B. Wasserstoff, Hydroxyl-, Amino-, Carboxylgruppen), metallierte Gruppen, Hydroxylgruppen, Aminogruppen, Carboxylgruppen, Estergruppen, Ethergruppen, Säurehalogenidgruppen, Isocyanatgruppen, schwefelhaltige Gruppen (z. B. Sulfonsäure-, Thioether-, Schwefelsäurerestgruppen), stickstoffhaltige Gruppen (z. B. Nitril-, Amid-, Nitro-, Nitrosamingruppen), phosphorhaltige Gruppen (z. B. Phosphorsäureester-, Phosphonatgruppen), siliziumhaltige Gruppen (z. B.

Silyl-, Silyloxygruppen) X, Y: Kohlenwasserstoffreste: z. B.: Methylen-, Isopropyliden-, Ethylengruppen, funktionalisierte Kohlenwasserstoffreste

m: Zahl der Wiederholungseinheiten

Je nach den verwendeten Ausgangsverbindungen liegen die zur Herstellung der Monomere benötigten Temperaturen bzw. Drücke zwischen 500 und 1000°C und kleiner 500 Pa.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Dimere der Struktur (1) oder (2) mit $n = 1$ bei Temperaturen zwischen 600 und 900°C und Drücken kleiner 100 Pa zu Monomeren gespalten werden, und die anschließende Polymerisation bei Temperaturen kleiner 120°C durchgeführt wird.

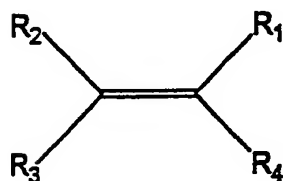
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß zur biologischen Beschichtung der funktionalisierten Polymerschicht Spacersysteme vorgesehen werden.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die erzeugte Polymerschicht vor oder anstelle der biologischen Beschichtung einer zusätzlichen Plasmabehandlung zur Erzeugung weiterer funktioneller Gruppen unterzogen wird.

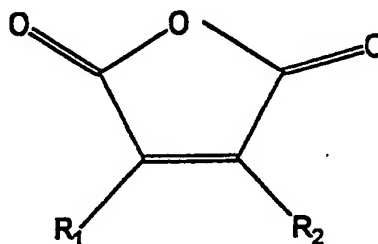
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Behandlung der Polymerschicht mit einem Schwefeldioxidplasma erfolgt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die erzeugte Polymerschicht vor der biologischen Beschichtung einer zusätzlichen Behandlung mit reaktiven Gasen zur Erzeugung weiterer funktioneller Gruppen unterzogen wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß zur Erzeugung der funktionalisierten Polymerschicht Monomere der Struktur (4) oder (5) mit den Monomeren aus den Ausgangsverbindungen der Strukturen (1), (2) oder (3) co-polymerisiert werden, mit:



(4)



(5)

R_n : Wasserstoffatome, Halogenatome, Alkylgruppen bzw. substituierte Alkylgruppen, Arylgruppen bzw. substituierte Arylgruppen, organische Reste oder Radikale, Gruppen der allgemeinen Struktur $CO(O-M-A)$ (mit M: aliphatische oder aromatische Gruppen und A: z. B. Wasserstoff Hydroxyl-, Amino-, Carboxylgruppen), metallierte Gruppen, Hydroxylgruppen, Aminogruppen, Carbonsäuregruppen, Säurehalogenidgruppen, Estergruppen, Ethergruppen, Isocyanatgruppen, schwefelhaltige Gruppen (z. B. Sulfonsäure-, Thioether-, Schwefelsäuregruppen), stickstoffhaltige Gruppen (z. B. Nitril-, Amid-, Nitro-, Nitrosamingruppen), phosphorhaltige Gruppen (z. B. Phosphorsäureester-, Phosphonatgruppen), siliziumhaltige Gruppen (z. B. Silyl-, Silyloxygruppen)

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche der zu behandelnden Gegenstände durch Behandlung mit einem Gasplasma voraktiviert wird.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

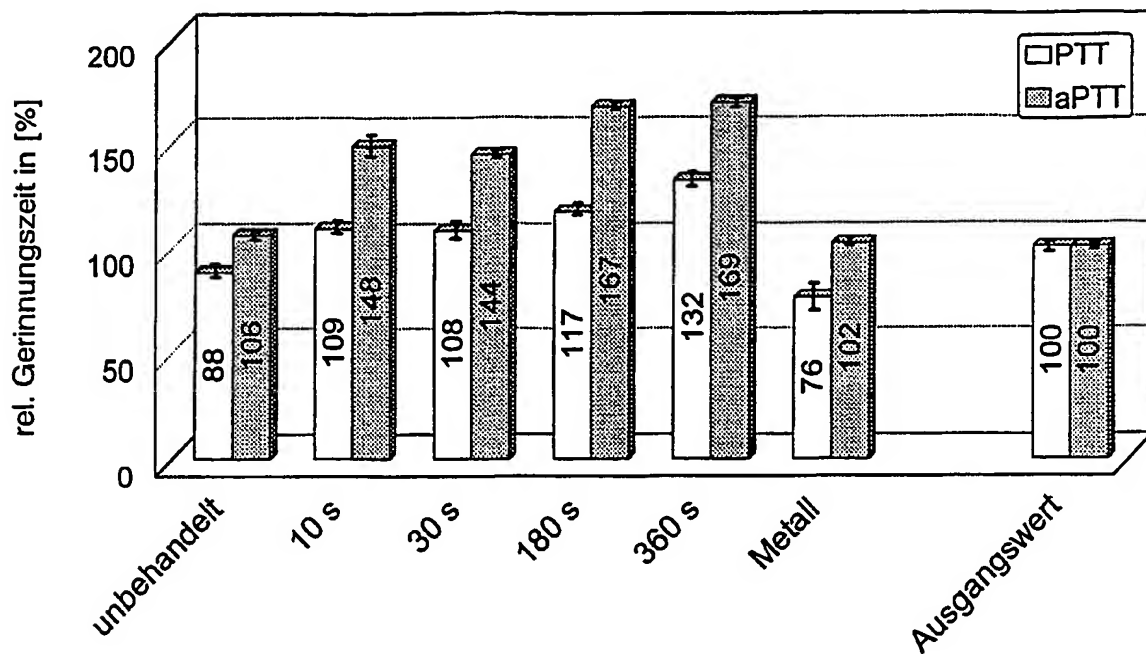


Abb. 1: Relative aPTT und PTT nach Exposition von Citratplasma mit einer unbehandelten und schwefeldioxidplasmamodifizierten Poly-2-chlor-p-xylylen-oberflächen, alle Werte sind relativ zum Wert des Citratplasmas vor Exposition angegeben

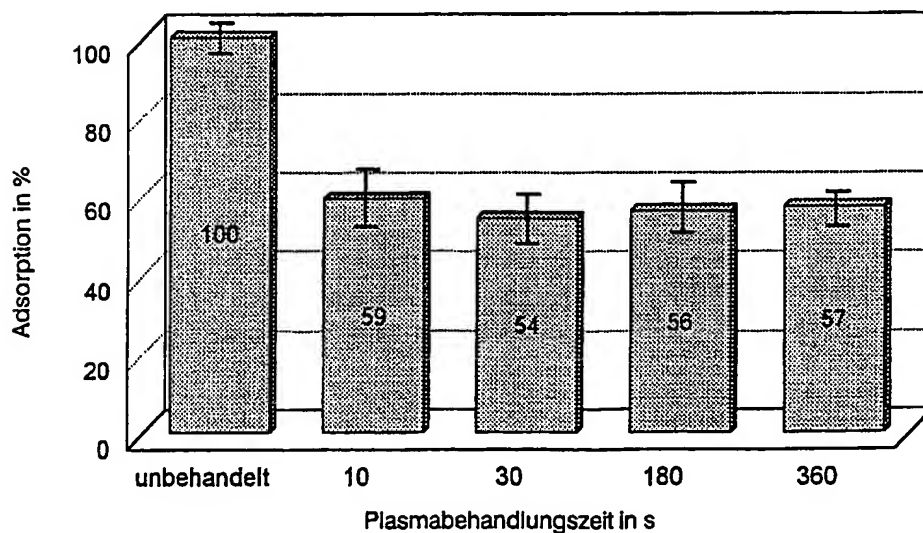


Abb. 2: Relative Fibrinogenadsorption der schwefeldioxidplasmabehandelten Poly-2-chlor-p-xylylen-oberfläche in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer nach ELISA-Untersuchungen